

JP11012178

Publication Title:

OLEANOLIC ACID-BASED ANTI-PRURITUS AGENT

Abstract:

Abstract of JP11012178

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an anti-pruritus agent inducing slight side effect by making the agent contain oleanolic acid 3-O-monodesmoside as an active component. SOLUTION: This medical agent contains oleanolic acid 3-O-monodesmoside introduced from momordin Ic derived from Jifushi (dried fruit of *Chenopodium scoparia* L.), momordin I derived from Mokubekkon (dried root of *Momordica cochinchinensis* Spreng.), and chikusetsu saponin V derived from *Panax ginseng*, *Panax japonicum*, etc., as an active component. The agent is further added with known additives, as necessary, mixed and prepared to a peroral or a parenteral agent by usual methods. An administration dose of the active component is daily about 0.1-1 mg/kg of oleanolic acid 3-O-monodesmoside. The oleanolic acid 3-O-monodesmoside also has excellent antiallergic action and anti-inflammatory action and is useful for treating prurigo, dermal pruritus, eczema, dermatitis, urticaria, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, immediate asthma, etc., as an anti-pruritus agent collectively having the actions. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-12178

(43) 公開日 平成11年(1999) 1月19日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 31/70

ADA

A 6 1 K 31/70

ADA

35/78

ABE

35/78

ABEC

ABF

ABFM

// C 0 7 H 15/24

C 0 7 H 15/24

審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全 9 頁)

(21) 出願番号

特願平9-183075

(22) 出願日

平成9年(1997) 6月23日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成9年3月5日
日本薬学会第117年会組織委員会発行の「日本薬学会第
117年会講演要旨集2」に発表

(71) 出願人 000002912

大日本製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号

(72) 発明者 久保 道徳

大阪府堺市晴美台2丁21番地8号

(72) 発明者 松田 秀秋

大阪府羽曳野市はびきの4丁目14番23号

(72) 発明者 吉川 雅之

大阪府箕面市栗生新家3丁目18番9号

(74) 代理人 弁理士 吉岡 拓之

(54) 【発明の名称】 オレアノール酸系抗掻痒剤

(57) 【要約】

【課題】 オレアノール酸3-0-モノデスモシドの医薬としての使用。

【解決手段】 地膚子、木鼈根、薬用人参または竹篩人参由来のオレアノール酸3-0-モノデスモシドは優れた抗掻痒作用を有し、副作用も少ないので、抗掻痒剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 オレアノール酸3-O-モノデスモシドを有効成分とする抗掻痒剤。

【請求項2】 モモルジンI, オレアノール酸3-O-グルクロナイド、オレアノール酸3-O-β-D-キシロピラノシル(1→3)-β-D-グルコピラノシド及びチクセツサポニンVモノデスモシドから選択される少なくともいずれか1種を含有することを特徴とする請求項1記載の抗掻痒剤。

【請求項3】 チクセツサポニンVモノデスモシドを含有することを特徴とする請求項1又は請求項2記載の抗掻痒剤。

【請求項4】 含有される有効成分が地膚子、木鼈根、薬用人参乾燥根、竹節人参乾燥根または広東人参乾燥根由来であることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項記載の抗掻痒剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、オレアノール酸3-O-モノデスモシドを有効成分とする抗掻痒剤に関する。より詳しくは地膚子(じふし)、木鼈根(もくべつこん)、薬用人参乾燥根、竹節人参乾燥根、広東人参乾燥根など由来のオレアノール酸3-O-モノデスモシドを有効成分とする抗掻痒剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】皮膚掻痒症は生体にとって厄介な問題で、種々の原因に由来するが、その発症原因は必ずしも明らかにされているわけではない。対症療法として、止痒剤(抗掻痒剤)が局所的には外用剤とし種々用いられている。止痒剤はその種類も多く、掻痒に対してのみ有効のものもあるが、むしろアレルギー、網内皮系、植物神経あるいは内分泌系に影響し、更に消炎効果の結果痒みを軽減させるものが多い。日常汎用されている止痒剤には抗ヒスタミン剤があるが、他に抗プラスミン剤、SH系製剤(還元グルタチオン、チオ硫酸ナトリウムなど)、ビタミン剤(B₂群)、ホルモン剤、植物神経遮断剤、肝機能亢進剤などがある。また、漢方薬にも有効なものが知られている。

【0003】地膚子はアカザ科(Chenopodiaceae)のホウキギ(*Kochia scoparia*(L.) Schrad.(=*Chenopodium scoparia* L.))の乾燥果実であり、その主な産地は中国(河北、山西、河南、山東省などに主産)と韓国である。地膚子は解毒、利尿薬として、淋病、小便不利、水腫、脚気、湿瘡、疥癬などの掻痒に応用されている〔難波恒雄著、原色和漢薬図鑑(上)228頁、(株)保育社〕。その薬理作用については、水浸剤(1:3)が*in vitro*でシェンライン黄癬菌、オーズアン小胞子菌などの皮膚真菌に対して抑制作用を有することが知られている〔(株)小学館、中薬大辞典第二巻1106頁〕。また、地膚子は皮膚糸状菌に対して発育阻止すること〔Ca

o, R. L.ら、*Chin. J. Dermat.* 5, 286-290 (1957)〕およびヒスタミン或いは塩化バリウムによって惹起されるモルモットの摘出回腸の収縮を阻止することが知られている〔Itokawa, H. ら、*Shoyakugaku Zasshi* 37, 223-228 (1983)〕。更に最近、地膚子には抗IV型アレルギー作用があることが報告されている〔戴岳ら、中国薬科大学学報 25, 44-48(1994)〕。

【0004】また、地膚子の含有成分の研究がなされており、地膚子にはトリテルペノイドサポニン、油15%が含まれており、そのサポニン成分としてモモルジンIc(momordin Ic), 2'-O-β-D-グルコピラノシルモモルジンIc(2'-O-β-D-glucopyranosyl momordin Ic), モモルジンIIc(momordin IIc)など5種のトリテルペノイドサポニンが見いだされている〔Y. Wenら、*Planta Medica*, 61, 450-452(1995)〕。これらはオレアノール酸骨格を有しているので、本明細書ではオレアノール酸オリゴ配糖体と総称し、そのうち、オレアノール酸骨格の28位がカルボン酸であるオレアノール酸オリゴ配糖体をオレアノール酸3-O-モノデスモシドと呼称する。

【0005】オレアノール酸オリゴ配糖体は地膚子以外の他の植物、例えばウリ科木鼈子(木別子; ナンバンカラスウリ; *Momordica cochinchinensis* (Lour.) Spreng.)の乾燥根(木鼈根)やウコギ科薬用人参(*Panax ginseng* C. A. Meyer; オタネニンジン; 野参/白参/紅参)、竹節人参(*Panax japonicum* C. A. Meyer; トチバニンジン)、広東人参(*Panax quinquefolium* L.; アメリカニンジン)の乾燥根からも得られる〔中薬大辞典第四巻2521頁(株)小学館; 難波恒雄著、原色和漢薬図鑑(上)1頁、(株)保育社〕。木鼈子(ナンバンカラスウリ)は熱帯原産種の多年草であり、中国、台湾、東南アジアに分布している。その乾燥根(木鼈根)は漢方ではきよ痰剤として使われている。薬用人参は日本、韓国、北朝鮮、中国やソ連で栽培され、漢方では強壮、強心、健康胃補精、鎮静薬として広く賞用されている。また、竹節人参は日本各地で栽培され、漢方ではきよ痰、解熱、健康薬として使われている。

【0006】木鼈根由来のオレアノール酸オリゴ配糖体としてモモルジンI(momordin I), モモルジンII(momordin II)及び少量のモモルジンIc, モモルジンIIcなどが知られている〔N. Kawamura ら、*Phytochemistry*, 27, 3585-3591(1988)〕。

【0007】また、薬用人参や竹節人参由来のオレアノール酸オリゴ配糖体としてチクセツサポニンIV(chikusetsu saponin IV), チクセツサポニンV(=ギンセンシドRo)(chikusetsu saponin V; ginsenoside Ro)などが知られている〔a)難波恒雄著、原色和漢薬図鑑(上)1頁、(株)保育社; b)Kondo N.ら、*Chem. Pharm. Bull.*, 19, 1103-1107(1971)〕。

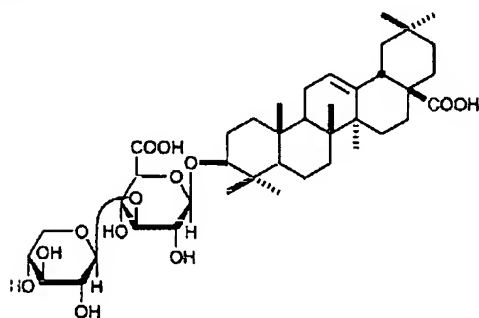
【0008】モモルジンIc, モモルジンIIc, モモ

ルジンI及びチクセツサポニンVの化学構造式は次の通りである。

【0009】モモルジンIc: $3\beta - ([O-\beta-D$
 $-キシロピラノシル(1\rightarrow3)-O-\beta-D-グルコ$
 $ピラヌロシル]オキシ)-オレアン-12-エン-28$
 $-オイックアシッド(化1)$

【0010】

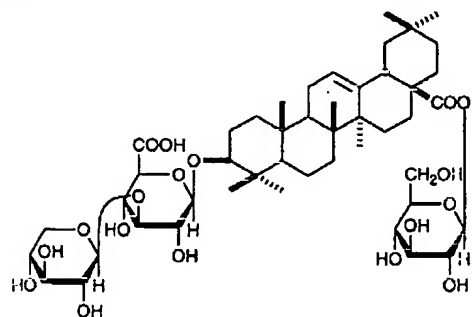
【化1】



【0011】モモルジンIIc: $3\beta - ([O-\beta-D$
 $-キシロピラノシル(1\rightarrow3)-O-\beta-D-グルコ$
 $ピラヌロシル]オキシ)-オレアン-12-エン-2$
 $8-オイックアシッド28-\beta-D-グルコピラノ$
 $シルエステル(化2)$

【0012】

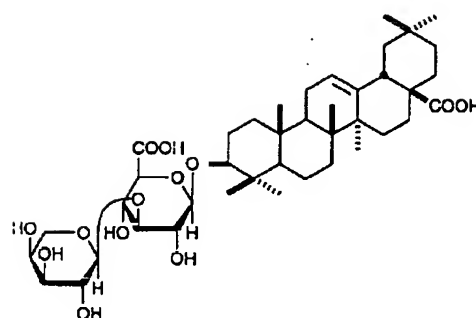
【化2】



【0013】モモルジンI: $3-O-[\beta-D-アラ$
 $ビノピラノシル(1\rightarrow3)-\beta-D-グルクロノピラノ$
 $シル]-オレアン-12-エン-28-オイックアシ$
 $ッド(化3)$

【0014】

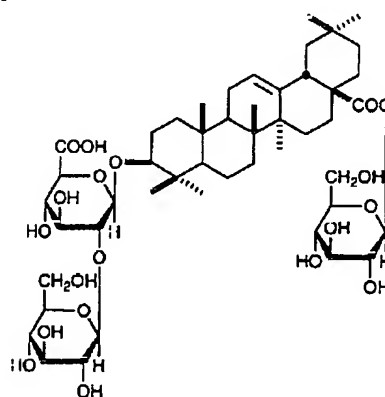
【化3】



【0015】チクセツサポニンV (=ギンセノサイドR
 o) (化4)

【0016】

【化4】



【0017】本発明者らは、既に、地膚子の70%抽出
 エキスがCompound 48/80あるいはセロトニン(serotoni
 n)誘発痒痒モデルに対し抑制作用を有することを見い
 だし、その活性成分としてモモルジンIc及び2'-O-
 $\beta-D-グルコピラノシル$ モモルジンIc(2'-O- $\beta-D$ -
 $glucopyranosyl momordine Ic$)を単離同定し報告して
 いる(日本生薬学会第43回年会発表,平成8年9月5
 日,於東京)。

【0018】本発明の目的は、オレアノール酸オリゴ配
 糖体であるモモルジンIc,モモルジンI及びチクセツ
 サポニンV (=ギンセノシドRo)などから誘導される
 オレアノール酸3-O-モノデスモシドを有効成分とす
 る抗搔痒剤(止痒剤)を提供することにある。

【0019】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、地膚子由
 来モモルジンIc,木鼈根由来モモルジンI及び薬用人
 参、竹節人参など由来のチクセツサポニンV (=ギンセ
 ノシドRo)から誘導されるオレアノール酸3-O-モ
 ノデスモシドに優れた抗搔痒作用があることを見いだ
 し、これらを有効成分とする抗搔痒剤の提供を可能とし
 た。

【0020】本発明に係わるオレアノール酸3-O-モ
 ノデスモシドは地膚子,木鼈根や薬用人参、竹節人参、
 広東人参等の乾燥根からオレアノール酸オリゴ配糖体と

して単離されるか、またはそれらから化学修飾して得られる。

【0021】地膚子由来のモモルジンIc, I Icは、地膚子を粉碎した後アルコールやアセトンで熱時抽出して得られる抽出エキスから常法により分離・精製して得ることができる。すなわち、当該アルコール抽出エキスを水を加え、酢酸エチルで脱脂し、脱脂後の水層を更にn-ブタノールで抽出してn-ブタノール抽出物を得る。この抽出物をカラムクロマトグラフィーに付して、モモルジンIc, I Icをそれぞれ得ることができる。

【0022】また、木鼈根由来のモモルジンIは木鼈根を粉碎した後アルコールやアセトンで熱時抽出して得られる抽出エキスから上記と同様の操作で、または文献〔Kawamura N. ら, *Phytochemistry*, 27, 3585-3591(1988)〕記載の方法に準じて得ることができる。

【0023】また、チクセツサポニンV (=ギンセンノシドRo) は、文献記載の方法に従って、薬用人参 (Sana da S. ら, *Chem. Pharm. Bull.*, 22, 421-428 (1974)), 竹節人参 (a) Kondo N. ら, *Yakugaku Zasshi*, 89, 846-850(1969); b) Kondo N. ら, *Chem. Pharm. Bull.*, 19, 1103-1107(1971); c) Lin T. D. ら, *Chem. Pharm. Bull.*, 24, 253-261(1976)), 広東人参 (Sana da S. ら, *Yakugaku Zasshi*, 32, 96-99(1978)) 等の乾燥根から得ることができる。

【0024】本発明に係わるオレアノール酸3-0-モノデスモシドのある種の化合物は、モモルジンIc, I IcあるいはチクセツサポニンVなどを化学修飾する、例えばメタノリシス、脱グルコシル化、エステル化/還元/加水分解など通常の化学操作することにより誘導される。

【0025】本発明の抗掻痒剤の有効成分であるオレアノール酸3-0-モノデスモシドは、それ自体あるいは必要に応じて他の公知の添加剤、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、抗酸化剤、コーティング剤、界面活性剤、流動性促進剤、矯味矯臭剤、着色剤、可塑剤、香料などを添加・混合し、常法により錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、液剤などの経口剤として、あるいは注射剤、外用剤、座剤、吸入剤、点鼻剤、点眼剤などの非経口剤として投与することができる。該液剤としては、例えば懸濁液、エマルジョン、シロップ剤、エリキシル剤が挙げられる。また、該外用剤としては、例えば軟膏剤、クリーム、乳液、リニメント剤、ローション剤が挙げられる。

【0026】医薬品として許容される添加物は、一般的に製剤に用いられるものである。賦形剤としては、例えばブドウ糖、白糖、乳糖、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、リン酸水素カルシウム、デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、デキストリン、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリ

ン、カルボキシビニルポリマー、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリドが挙げられる。

【0027】結合剤としては、例えば結晶セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、 α 化デンプン、プルラン、ゼラチン、寒天、タラガント、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステルが挙げられる。

【0028】崩壊剤としては、例えば結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、部分 α 化デンプンが挙げられる。

【0029】滑沢剤としては、例えばステアリン酸、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシシル、セタノール、タルク、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン、ポリエチレングリコール、ロウ類、水素添加植物油が挙げられる。

【0030】抗酸化剤としては、例えば没食子酸プロピル、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、 α -トコフェロール、クエン酸が挙げられる。

【0031】コーティング剤としては、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸コポリマー、セルロースアセテートサフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、ポリビニルアセテートサフタレート、セラックが挙げられる。

【0032】界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール類、ショ糖脂肪酸エステル、大豆レシチンが挙げられる。

【0033】流動性促進剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウムが挙げられる。矯味矯臭剤としては、例えばクエン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、メントールが挙げられる。着色剤としては、例えばタール色素、酸化チタンが挙げられる。可塑剤として

は、例えばクエン酸トリメチル、トリアセチン、セタノールが挙げられる。

【0034】本発明の抗搔痒剤の有効成分の投与量は、性状、投与経路、年齢、体重、症状により適宜増減するが、オレアノール酸3-O-モノデスモシドは1日当たり約0.1mg〜1mg/kgであるのが望ましい。オレアノール酸3-O-モノデスモシドはそれぞれ単独に使用されるが、それらを配合して用いてもよい。本発明の好ましい具体例は、オレアノール酸3-O-モノデスモシドと製剤上の補助成分とからなるものである。また、本発明の他の好ましい具体例は、上記1日当たりの投与量を1回ないし数回に分けて投与することもできる。

【0035】

【発明の効果】このようにして得られるオレアノール酸3-O-モノデスモシドは優れた抗搔痒作用を有し、しかも副作用も少ないので抗搔痒剤（止痒剤）として有用である。また、優れた抗アレルギー作用および抗炎症作用も有するので、抗アレルギー剤および抗炎症剤としても有用である。したがって、オレアノール酸3-O-モノデスモシドは抗アレルギー作用および抗炎症作用を併せもつ抗搔痒剤として、痒疹、皮膚搔痒、湿疹・皮膚炎、じん麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、即時型喘息などの治療に使用することが可能である。

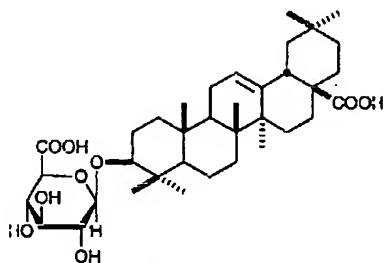
【0036】

【実施例】実施例を挙げて本発明を更に説明する。

【0037】オレアノール酸3-O-グルクロナイド (oleanolic acid 3-O-glucuronide) (化5) の合成

【0038】

【化5】



【0039】(1) 地膚子メタノール抽出エキスの調製：

中国産地膚子を粉碎した後、10倍量のメタノールで3時間、3回熱時抽出した。抽出液を熱時濾過し、濾液を減圧下に濃縮乾涸して、メタノール抽出エキスを10.6%の収率で得た。

【0040】(2) 地膚子由来モモルジンIcとモモルジンIIcの単離： 上記メタノール抽出エキスを水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層から酢酸エチル抽出物（収率：2.26%）を得た。水層は更にn-ブタノールで抽出処理し、n-ブタノール抽出物（収率：3.98%）を得た。n-ブタノール抽出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/メタノール/水、（7：3：1）、（6：4：1）で順次展開溶

出し、フラクション1（収率：1.51%）とフラクション2（収率：1.54%）を得た。更に、フラクション1をオクタデシルシラン（以下、ODSと略記）カラムクロマトグラフィーに付し、80%含水メタノール、メタノールで順次展開溶出し、モモルジンIcを得た（収率：0.093%）。また、フラクション2を分取用高速液体クロマトグラフィー（ODS-A）に付し、80%含水メタノール/1%酢酸水溶液で溶出し、モモルジンIIcを得た（収率：0.038%）。

【0041】(3) モモルジンIIcの脱グルコシル化によるモモルジンIcの合成： モモルジンIIc（200mg）に5%水酸化ナトリウム水溶液（10ml）を加え、窒素気流下室温で2時間攪拌した。反応溶液を陰イオン交換樹脂Amberlite IRA-400（OH form）で中和した。樹脂を濾別した後、溶媒を減圧留去して粗生成物（210mg）を得た。この粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー〔シリカゲル2g、クロロホルム/メタノール/水（7：3：1）（下層）〕で分離精製してモモルジンIc（134mg）を得た。

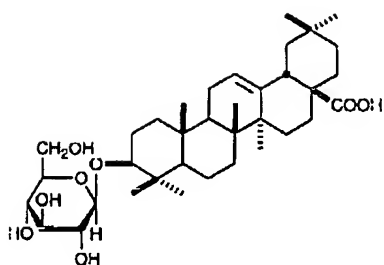
【0042】(4) モモルジンIcのメタノリシス： モモルジンIc（100mg）に9%塩化水素-乾燥メタノール（5ml）を加え、窒素気流下室温で2時間攪拌した。反応溶液を陽イオン交換樹脂Dowex HCR-W2（H⁺ form）で中和した。樹脂を濾別した後、溶媒を減圧留去して粗生成物（92mg）を得た。この粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー〔シリカゲル30g、クロロホルム/メタノール（15：1）（下層）〕で分離精製してオレアノール酸3-O-グルクロナイド6'-O-メチルエステル（48mg）を得た。

【0043】(5) 上記エステルに1%炭酸カリウム-アセトニトリル（1：1，v/v，5ml）を加え、窒素気流下室温で1時間攪拌した。反応溶液をAmberlite IRA-400（OH form）で中和した。樹脂を濾別した後、溶媒を減圧留去して粗生成物（50mg）を得た。この粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー〔シリカゲル1g、クロロホルム/メタノール/水（7：3：1）（下層）〕で分離精製して標記のオレアノール酸3-O-グルクロナイド（48mg）を得た。

【0044】オレアノール酸3-O-β-D-グルコピラノシド (oleanolic acid 3-O-β-D-glucopyranoside) (化6) の合成

【0045】

【化6】



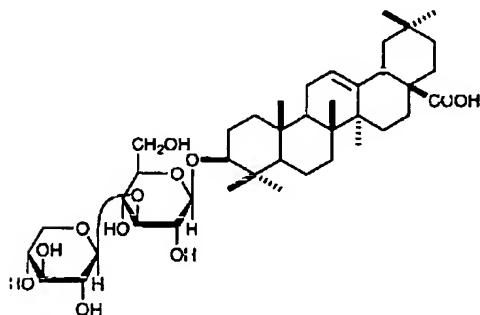
【0046】(1) オレアノール酸3-O-グルクロナイドのメチル化： オレアノール酸3-O-グルクロナイド(2.0 g)に3%塩化水素-乾燥メタノール(20 ml)を加え、窒素気流下室温で2.5時間攪拌した。反応溶液を陰イオン交換樹脂Amberlite IRA-400 (OH form) で中和した。樹脂を汙別した後、溶媒を減圧留去して粗生成物(2.1 g)を得た。この粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル40 g, クロロホルム/メタノール(20:1)→メタノール)で分離精製してオレアノール酸3-O-グルクロナイド6'-O-メチルエステル(1.0 g)を得た。

【0047】(2) 上記エステル(400 mg)のエタノール溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(52.4 mg)を加え、窒素気流下室温で30分間攪拌した。反応溶液にアセトンを加え、陽イオン交換樹脂Dowex HCR-W2 (H⁺ form) で中和した。樹脂を汉別した後、溶媒を減圧留去して粗生成物(400 mg)を得た。この粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー〔シリカゲル11 g, クロロホルム/メタノール(10:1)〕で分離精製して標記、公知のオレアノール酸3-O-β-D-キシロピラノシル(1→3)-β-D-グルコピラノシド(315.2 mg)を得た。尚、このサボニンは、キノア(Chenopodium Quinoa)種子からも単離される。

【0048】オレアノール酸3-O-β-D-キシロピラノシル(1→3)-β-D-グルコピラノシド(oleanolic acid 3-O-β-D-xylopyranosyl(1→3)-β-D-glucopyranoside) (化7)の合成

【0049】

【化7】



【0050】(1) モモルジンIcのメチル化： モモルジンIc(3 g)に3%塩化水素-乾燥メタノール(20 ml)を加え、窒素気流下室温で2.5時間攪拌し

た。反応溶液を陰イオン交換樹脂Amberlite IRA-400 (OH form) で中和した。樹脂を汉別した後、溶媒を減圧留去して粗生成物(2.1 g)を得た。この粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル40 g, クロロホルム/メタノール(20:1)→メタノール)で分離精製してモモルジンIc 6'-O-メチルエステル(1.6 g)を得た。

【0051】(2) 上記エステル(403 mg)のエタノール溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(52 mg)を加え、窒素気流下室温で30分間攪拌した。反応溶液にアセトンを加え、陽イオン交換樹脂Dowex HCR-W2 (H⁺ form) で中和した。樹脂を汉別した後、溶媒を減圧留去して粗生成物(401 mg)を得た。この粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー〔シリカゲル11 g, クロロホルム/メタノール(10:1)〕で分離精製して、標記のオレアノール酸3-O-β-D-キシロピラノシル(1→3)-β-D-グルコピラノシド(351 mg)を得た。

【0052】木鼈根由来モモルジンI：

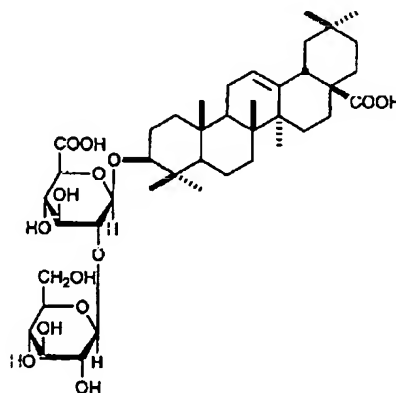
【0053】(1) 木鼈根のメタノール抽出エキスの調製：中国産木鼈根を粉碎した後、10倍量のメタノールで3時間、3回熱時抽出した。抽出液を熱時汉過し、汉液を減圧下に濃縮乾涸して、メタノール抽出エキスを20.5%の収率で得た。

【0054】(2) モモルジンIの単離：上記の木鼈根メタノール抽出エキスから文献[N. Kawamura ら, Phytoc hemistry, 27, 3585-3591(1988)]記載の方法に従ってモモルジンIを得た。

【0055】オレアノール酸3-O-β-D-グルコピラノシル(1→2)-β-D-グルコピラノシドウロン酸(oleanolic acid 3-O-β-D-glucopyranosyl(1→2)-β-D-glucopyranosiduronic acid)(=チクセツサボニンVモノデスモシド：chikusetsusaponin V monodesmoside) (化8)の合成

【0056】

【化8】



【0057】(1) チクセツサボニンV(ギンセンシドRo)は、文献記載の方法に従って、薬用人参(Sanada

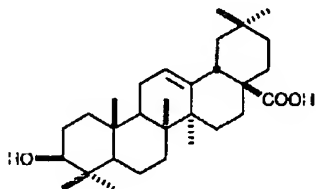
S. ら, Chem. Pharm. Bull., 22, 421-428 (1974)), 竹節人參〔a) Kondo N. ら, Yakugaku Zasshi, 89, 846-850(1969); b) Kondo N. ら, Chem. Pharm. Bull., 19, 1103-1107(1971); c) Lin T. D., Chem. Pharm. Bull., 24, 253-261(1976)〕, 広東人參〔Sanada S. ら, Yakugaku Zasshi, 32, 96-99(1978)〕から得られる。

【0058】(2) 上記チクセツサポニンVを文献記載の方法に従って、酸で加水分解するか(Kondo N. ら, Chem. Pharm. Bull., 19, 1103-1107(1971)、または、次の化学操作により標記化合物を得ることができる。すなわち、上記チクセツサポニンV(ギンセノシドRo, 100mg)に5%水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、窒素気流下室温で2時間攪拌した。反応溶液を陰イオン交換樹脂Amberlite IRA-400(OH form)で中和した。樹脂を汙別した後、溶媒を減圧留去して粗生成物(105mg)を得た。この粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー〔シリカゲル2g, クロロホルム/メタノール/水(7:3:1)(下層)〕で分離精製して標記のオレアノール酸3-O-β-D-グルコピラノシル(1→2)-β-D-グルコピラノシドウロン酸(71mg)を得た。

【0059】オレアノール酸(oleanolic acid)(化9)の合成

【0060】

【化9】



【0061】オレアノール酸3-O-β-D-キシロピラノシル(1→3)-β-D-グルコピラノシド(70mg)に10%硫酸水溶液(10ml)を加え、窒素気流下100℃, 2時間攪拌した。反応溶液を陰イオン交換樹脂Amberlite IRA-400(OH form)で中和した。樹脂を汉別した後、溶媒を減圧留去して粗生成物(92mg)を得た。この粗生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィー〔シリカゲル30g, クロロホルム/メタノール(20:1)〕で分離精製してオレアノール酸(31mg)を得た。

【0062】オレアノール酸3-O-モノデスモシドの

抗搔痒作用

【0063】Compound 48/80 誘発搔痒モデル(皮下)の作製

【0064】(実験動物) S1c: ddY系雄性マウス(6週令, 26~30g)を用いた。飼育環境は恒温恒湿, 12時間明/12時間暗のサイクルで飼育室で、市販の固形飼料〔ラボMRストック, 日本農産(株)〕を用い、水道水を自由に摂取させ、購入後実験に供するまで1週間予備飼育した。

【0065】(搔痒モデル(皮下)の作製) 18時間絶食したS1c: ddY系雄性マウス(6週令, 26~30g)の背部皮下に各用量の、起痒物質(ヒスタミン遊離剤)Compound 48/80生理食塩水0.1ml(0.1, 1, 3, 5, 10, 100, 150μg/マウス)を注射し、マウスの搔痒行動を惹起させた。搔痒行動の判定は、マウスが注射部位を後肢にて引っ掻き行動を搔痒行動とし、注射直後より5分間隔で60分間、その回数を計数することにより搔痒行動を評価判定した。結果を図1に示す。

【0066】(試験方法) 試験化合物として下記の4化合物を用いた。

【0067】試験化合物1: オレアノール酸3-O-β-D-グルコピラノシル;

試験化合物2: オレアノール酸3-O-β-D-キシロピラノシル(1→3)-β-D-グルコピラノシド;

試験化合物3: モモルジンI;

試験化合物4: チクセツサポニンVモノデスモシド

【0068】上述のCompound 48/80誘発搔痒モデルを用いて、試験化合物1~4につき抗搔痒作用を評価した〔比較化合物としてモモルジンIc及びIIc、対照薬としてジフェンヒドラミン(diphenhydramine)を使用した〕。即ち、18時間絶食したS1c: ddY系雄性マウス(6週令, 26~30g)に試験化合物を経口投与し、その1時間後にマウスの背部皮下に0.1%Compound 48/80生理食塩水0.1ml(100μg/マウス)を注射し、マウスの搔痒行動を惹起させた。注射直後より10分間、マウスが注射部位を後肢にて引っ掻く回数を計数することにより搔痒行動の抑制を評価判定した。結果を表1~表4に示す。

【0069】

【表1】

試験化合物	投与量 (mg/kg)	引っ掻き回数	抑制率 (%)
コントロール	—	63.5±6.7	—
モモルジン Ic	50	39.8±8.6*	37.6
	100	30.6±8.4**	51.8
モモルジン IIc	50	64.2±6.5	-1.1
	100	57.5±6.3	9.4
対照薬	20	34.0±8.4**	46.5
	50	12.8±2.4**	79.8

【0070】註1) 1群12匹使用した。註2) 有意差
検定: *p<0.05; **p<0.01

【0071】
【表2】

試験化合物 番号	投与量 (mg/kg)	引っ掻き回数	抑制率 (%)
コントロール	—	44.5±4.0	—
1	126	21.2±5.1*	52.4

【0072】註1) 1群12-13匹使用した。註2)
有意差検定: *p<0.05

【0073】
【表3】

試験化合物 番号	投与量 (mg/kg)	引っ掻き回数	抑制率 (%)
コントロール	—	51.1±4.8	—
2	150	26.1±7.7*	48.9
4	158.8	20.1±7.3**	60.7

【0074】註1) 1群11-12匹使用した。註2)
有意差検定: *p<0.05; **p<0.01

【0075】
【表4】

試験化合物 番号	投与量 (mg/kg)	引っ掻き回数	抑制率 (%)
コントロール	—	55.0 ± 6.4	—
3	50	52.7 ± 3.5	4.2
	100	22.6 ± 3.5*	58.9
対照薬	50	8.3 ± 2.4*	84.9

【0076】註1) 1群10-12匹使用した。註2)
有意差検定: *p<0.01

【0077】表1～表4から明らかなように、試験化合物1～4投与群はcompound 48/80誘発搔痒に対し有意な抑制作用を示した。モルジンHc, チクセツサボンV (ギンセノシドRo), オレアノール酸には抑制作用が認められなかった。

【図面の簡単な説明】

【図1】18時間絶食したSlc:ddY系雄性マウスの背部皮下に各用量のCompound48/80生理食塩水0.1mlを注射したときのマウスの搔痒行動を示す。横軸は皮下注射後の経過時間(分)を表し、縦軸は引っ掻き回数を表す。—は生理食塩水(コントロール)、—○—は10μg、—■—(黒四角)は30μg、—△—は50μg、—▽—は100μg および—●—は150μgをマウスに注射した場合を示す。

【図1】

